

Anna Korzeniewska, Tomasz Dyła, Monika Kosacka, Renata JankowskaKlinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Jankowska

Najczęstsze zakażenia przeszczepionych płuc

The most common infections of lung allografts

Abstract

Allograft's infection is one of the most common complication after lung transplantation. The etiology of pneumonia includes opportunistic and hospital acquired microorganisms. The most frequent are *Pseudomonas aeruginosa*, cytomegalovirus and *Aspergillus fumigatus*. Infection severity and time of occurrence depend on prophylactic treatment. There are infections, specific to cystic fibrosis, that may play role in peri- and post-operative mortality. Differences occur among transplant centers as to which infections are contraindications for transplantation.

Key words: infection, lung transplantation**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 400–406**

Streszczenie

Jednym z najczęstszych powikłań po przeszczepieniu płuc jest ich zakażenie. Wśród patogenów wywołujących infekcje znajdują się drobnoustroje oportunistyczne oraz pochodzące ze środowiska szpitalnego, przy czym najczęściej izolowane są *Pseudomonas aeruginosa*, cytomegalowirus oraz *Aspergillus fumigatus*. Ciężkość zakażeń oraz czas ich ujawnienia zależą w dużym stopniu od zastosowanej profilaktyki. Niektóre infekcje, specyficzne dla mukowiscydozy, mogą zasadniczo wpłynąć na około- i pooperacyjną śmiertelność. Poszczególne ośrodki różnią się w opinii, które zakażenia stanowią przeciwwskazanie do transplantacji.

Słowa kluczowe: zakażenie, przeszczepienie płuc**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 400–406**

Wstęp

Najczęstsze powikłania po przeszczepieniu płuc to przewlekłe odrzucanie, którego kliniczną manifestacją jest zespół zarostowego zapalenia oskrzelików oraz zakażenia, będące wiodącą przyczyną zgonów wśród biorców [1].

Płuca jako jedyny przeszczepiany narząd mają stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Po transplantacji ich lokalne mechanizmy obronne, takie jak odruch kaszlowy, prawidłowy drenaż limfatyczny oraz działanie aparatu rzęskowego są znacznie upośledzone. Ponadto podczas zabiegu płuca ulegają w różnym stopniu uszkodzeniom wynikającym z nie-

dokrwienia. Niezwykle istotnym czynnikiem predysponującym do zakażenia jest immunosupresja.

Śmiertelność w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu płuc jest znacząco wyższa u pacjentów z choćby jednorazowym epizodem zakażenia przeszczepionych płuc (około 30%) w porównaniu z biorcami, u których nie obserwowano powikłań infekcyjnych (14%) [2].

Czas wystąpienia zakażeń

Z danych publikowanych pod koniec XX wieku wynika, że okresem o najwyższym ryzyku wystąpienia infekcji jest pierwszy miesiąc po zabie-

Adres do korespondencji: lek. Anna Korzeniewska, Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc, ul. Grabiszyńska 105, 53–439 Wrocław,
e-mail: anna.korzeniewska1@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.12.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

gu. W aktualnych badaniach odsetek zapaleń płuc w tym okresie jest również najwyższy. Biorąc jednak pod uwagę wartości bezwzględne, notuje się mniej zakażeń, co jest efektem stosowania leczenia profilaktycznego [2–5]. Czas ujawnienia się zapalenia płuc zależy wyraźnie od typu patogenu: najwcześniej diagnozowana jest choroba wywołana przez pałeczki Gram-ujemne (średnio po 30 dniach od przeszczepienia), niewiele później ujawniają się infekcje spowodowane przez grzyby i bakterie Gram-dodatnie (35 dni). Najpóźniej wykrywane są zapalenia płuc wywołane przez wirus cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), średnio 150 dni po transplantacji, terapia profilaktyczna zmieniła bowiem naturalny przebieg tej infekcji, przesuwając jej manifestację na znacznie późniejszy okres [2, 5].

Badano również czas wykrywania zakażeń w stosunku do zdiagnozowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS, *bronchiolitis obliterans syndrome*). Zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi manifestowały się najczęściej po rozpoznaniu BOS, podczas gdy bakterie Gram-dodatnie, a także wirus cytomegalii, powodowały zapalenie płuc głównie przed tym rozpoznaniem. Ta obserwacja potwierdza fakt częstszego izolowania drobnoustrojów Gram-ujemnych u pacjentów z istotnymi — jak w BOS — zaburzeniami architektoniki płuc; podobny profil zakażeń obserwuje się na przykład w zaawansowanym stadium sarkoidozy, włóknieniu samoistnym czy mukowiscydozie [1].

Najczęstsze patogeny

Bakterie stanowią znaczącą większość (do 84%) wśród patogenów wywołujących zakażenie przeszczepionych płuc, z czego najczęściej identyfikowanym gatunkiem jest *Pseudomonas aeruginosa*, następnymi zaś w kolejności *Acinetobacter baumannii* i *Staphylococcus aureus* [1, 2, 6, 7].

Wyizolowanie bakterii z aspiratu z oskrzeli nie powinno wykluczać dawcy, nie ma bowiem zasadniczego wpływu na rodzaj zakażenia i przeżycie biorcy po przeszczepieniu [8–11]. Niektórzy autorzy sugerują, że poprzedzenie transplantacji podaniem biorcy antybiotyku celowanego na szczep bakteryjny kolonizujący dawcę może doprowadzić do wyindukowania oporności patogenu i skomplikować dalsze leczenie chorego w immunosupresji. Zalecają natomiast częste potransplantacyjne, kontrolne hodowle aspiratów biorcy i odpowiednią do ich wyników terapię celowaną [11].

Zakażenia spowodowane przez grzyby stanowią od 14 do 35% ogółu infekcji wśród biorców płuc. Wśród czynników predysponujących do tego typu zakażeń znajdują się między innymi: koloni-

zacja dróg oddechowych przez grzyby ujawniona przed zabiegiem, odrzucanie przeszczepu, czy infekcja CMV. Najczęściej identyfikuje się *Aspergillus spp.*, zaś ryzyko inwazyjnej aspergilozy w pierwszym roku po przeszczepieniu szacuje się na około 4% [1, 7, 12–15].

Infekcje wirusowe stanowią 6–10% wszystkich zakażeń przeszczepionych płuc, z dominującym udziałem wirusa cytomegalii — ryzyko ujawnienia zakażenia CMV wśród biorców płuc oceniane jest na ponad 5% [1, 2, 7].

Istnieje zależność między wykrytą przed przeszczepieniem kolonizacją płuc biorcy a wcześniej ujawniającymi się, potransplantacyjnymi zapaleniami płuc. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których wskazaniem do transplantacji była choroba silnie predysponująca do infekcji bakteryjnych (mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli). W tej grupie chorych najczęściej wykrywanym patogenem kolonizującym dolne drogi oddechowe jest *Pseudomonas aeruginosa* [6, 16].

Rozpoznanie zapalenia płuc

Podejrzenie zakażenia dolnych dróg oddechowych nasuwają objawy, takie jak temperatura powyżej 38°C, duszność, zmiana charakteru kaszlu i/lub płwociny, ropne wykrztuszanie, a także nowe odchylenia w badaniach obrazowych, gazometrycznych i czynnościowych, których nie można wyjaśnić inną przyczyną niż infekcja.

Potwierdzeniem zakażenia są współistniejące z powyższymi nieprawidłowościami dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych. Posiew płwociny, wykonany w ramach poszukiwania infekcji bakteryjnej, jest badaniem mało wiarygodnym ze względu na możliwość kolonizacji górnych dróg oddechowych zarówno szczepami poza-, jak i szpitalnymi. Konieczna w badaniu płwociny jest więc ocena preparatu bezpośredniego: posiew oceniany jest jako wiarygodny po stwierdzeniu w polu widzenia mikroskopu < 10 komórek nablönka i > 25 leukocytów. Podczas pobierania materiałów do badań mikrobiologicznych w trakcie bronchoskopii należy natomiast pamiętać, że próbki BAL i biopsja szczoteczkowa są wiarygodne, jeśli pobrano je metodami PBL (*protected bronchoalveolar lavage*) i PSB (*protected specimen brushing*).

Obecność grzybów dokumentuje się najczęściej w badaniu histopatologicznym bioptatów płuca (pobranym endoskopowo lub z zastosowaniem wideotorakoskopii) lub na drodze ich izolacji z krwi. W diagnostyce zakażenia przez *Aspergillus spp.* podstawą do rozpoczęcia leczenia są: dodatni posiew płwociny lub BAL, podobnie jak pozytywn-

ny wynik komercyjnego testu wykrywającego w surowicy i moczu antygen *Aspergillus* (galaktomanian), towarzyszące charakterystycznemu obrazowi klinicznemu. Rozpoznanie infekcji wirusowych zwykle opiera się na badaniach serologicznych (najczęściej wykonywany jest odczyn immunoenzymatyczny ELISA, odczyn immunofluorescencji [OIF], odczyn pośredniej immunofluorescencji [IFA], odczyn pośredniej hemaglutynacji [IHA], odczyn zahamowania hemaglutynacji [OZHA], odczyn neutralizacji, aglutynacji lateksowej itp.). Potwierdzeniem zakażenia jest czterokrotny wzrost miana swoistych IgG, dodatnie swoiste IgM lub serokonwersja u osoby uprzednio seronegatywnej. W ostatnich latach rozpoznanie często opiera się na analizie kwasów nukleinowych (PCR, *polymerase chain reaction*), rzadziej natomiast na stwierdzeniu charakterystycznych objawów infekcji wirusowej — jak objaw „sowiego oka” w przypadku CMV — w badaniu histopatologicznym biopsji płuc [1, 2, 11, 17].

Profilaktyka zakażeń dolnych dróg oddechowych

Profilaktykę antybiotykami uzależnia się od podstawowej choroby biorcy oraz badań mikrobiologicznych płwociny i aspiratu z oskrzeli biorcy i dawcy. Stosowane leki oraz czas ich podawania różnią się w zależności od ośrodków. Biorca, u którego przyczyną transplantacji płuc jest mukowiscydoza lub rozstrzenie oskrzeli, powinien w okresie przedoperacyjnym otrzymać antybiotyki skuteczne przeciw *Pseudomonas aeruginosa*. Zawsze dąży się do podania antybiotyku zgodnie z antybiogramem [1, 2].

Działania profilaktyczne obejmują również podanie biorcy gancyklowiru przeciw CMV, trimetoprimu z sulfametoksazolem jako ochrony przed infekcją *Pneumocystis jiroveci* oraz leków przeciwgrzybiczych, na przykład fluko- lub itraconazolu czy amfoterycyny wziewnej. U pacjentów z mukowiscydozą ta ostatnia stosowana jest dłużej, przy czym czas leczenia różni się zależnie od ośrodka. Biorcom zakłada się również odczyn tuberkulinowy — dodatni odczyn (> 5 mm) jest wskazaniem do wdrożenia terapii izoniazydem [2, 18, 19].

Zakażenie wirusem cytomegalii po przeszczepieniu płuc

Infekcję dolnych dróg oddechowych o tej etiologii zdefiniowano jako wyizolowanie CMV z BAL lub tkanki płucnej u pacjenta z objawami klinicznymi. Metodami umożliwiającymi wykrycie zakażenia mogą być badania histopatologiczne, immunohistochemiczne czy hybrydyzacja *in situ* [20].

W ostatnich latach do wykrywania CMV często stosuje się bardzo czułą metodę PCR, umożliwiającą stwierdzenie wirusowego DNA. Wiele ośrodków wykorzystuje ją w celu szybkiej interwencji terapeutycznej [21, 22]. Wadą tego badania jest wykrywanie zarówno formy aktywnej, jak i latentnej wirusa, z czego ta ostatnia obecna jest również u osób zdrowych i nie wymaga włączenia leczenia. Innym sposobem diagnostycznym jest oznaczanie antygenu pp65 w neutrofilach krwi obwodowej metodą immunoenzymatyczną. Wykrywa się w ten sposób jedynie formę aktywną wirusa, ale badanie jest mniej czułe i swoiste w porównaniu z oznaczaniem DNA. Bardziej wiarygodną metodą jest wysoce czuła *real-time* PCR, pozwalająca dodatkowo na ilościową ocenę DNA — główną korzyścią z jej zastosowania jest możliwość równoległej do powtarzanych oznaczeń DNA modyfikacji leczenia w przypadku jego małej skuteczności oraz nadzorowane zmniejszanie dawek leków w razie pojawienia się objawów ubocznych [23].

Chociaż profilaktyka przeciw infekcji wirusem cytomegalii znacząco zredukowała częstość i ciężkość chorób powodowanych przez CMV, patogen ten, przede wszystkim ze względu na powszechność zakażeń, wciąż jest powodem zgonów u 4% biorców narządów w rok po przeszczepieniu [24]. Predylekcja CMV do infekowania naczyń endotelium oraz komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, a także spodziewana duża inokulacja patogenu w płucach zakażonego dawcy może tłumaczyć wyższy odsetek rozwinięcia zakażenia w grupie biorców płuc w porównaniu z pacjentami po przeszczepieniu innych narządów [25, 26].

Najlepsza strategia zapobiegania rozwinięciu zakażenia wirusem cytomegalii jest przedmiotem badań od wielu lat; pod uwagę bierze się zarówno różne kombinacje leków (gancyklowir dożylny i doustny, walgancyklowir, acyklowir, immunoglobulina anti-CMV), jak i czas trwania terapii. Aktualne doniesienia, oparte na badaniach grup 250 [21] i 150 [27] pacjentów po przeszczepieniu płuc potwierdzają, że gancyklowir jest lekiem o wysokiej skuteczności w zapobieganiu zachorowaniom na cytomegalowirusowe zapalenie płuc. W jednym z badań odstąpienie od profilaktyki prowadziło do wirerii i rozwinięcia choroby, odpowiednio u 45% i 20% biorców płuc po sześciu miesiącach od przeszczepienia [28]. Korzystne wydaje się podawanie leku przez co najmniej rok po przeszczepieniu [27, 29], zwłaszcza w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, jakimi są seronegatywni biorcy otrzymujący płuco od seropozytywnych dawców [2, 21, 27, 30]. Problemem związanym z długotrwałą terapią może być częstsze pojawianie się szczepów wirusa odpor-

nych na gancyklowir [31], zwłaszcza w związku z niższą biodostępnością doustnej formy leku [32]. Nie należy jednak zapominać, że w większości dotychczasowych badań terapia gancyklowirem miała charakter przerywany (najczęściej kilkumiesięczny okres profilaktyczny, a następnie powrót do leczenia po ujawnieniu infekcji CMV). Ciągłe leczenie przez dłuższy okres być może nie będzie przyczyniało się do zwiększonej izolacji szczepów opornych [27].

Na podstawie przeglądu literatury trudno jednoznacznie odnieść się do problemu zależności między zakażeniem CMV a częstością występowania przewlekłego odrzucania przeszczepu, wyrażonego klinicznie jako BOS. W niektórych doniesieniach, zwłaszcza tych z lat dziewięćdziesiątych XX wieku, istnieje wyraźny związek infekcji wirusem cytomegalii z częstszym występowaniem zarówno ostrego, jak i przewlekłego odrzucania przeszczepu [33], a w nowszych badaniach profilaktyczna terapia gancyklowirem lub walgancyklowirem skutkuje redukcją częstości występowania BOS i zwiększeniem ogólnej przeżywalności biorców [34]. Jednak nie wszyscy autorzy potwierdzają korzystny wpływ profilaktyki przeciw CMV na ujawnianie BOS [27, 35].

Pacjentów po przeszczepieniu płuc charakteryzuje także wysokie ryzyko zakażeń innymi niż CMV drobnoustrojami z rodziny *herpesviridae*, na przykład wirusami Epsteina-Barr czy ospy wietrznej — półpaśca. Wśród biorców płuc częstość infekcji wywołanych przez wirusa opryszczki pospolitej ocenia się w jednym z ostatnich badań na około 12%, przy czym wczesna diagnostyka umożliwiła wyleczenie z zastosowaniem doustnej formy leków (głównie famcyklowiru), bez potrzeby hospitalizacji, u większości badanych pacjentów [36]. Jednym z najistotniejszych powikłań po infekcji była neuralgia, dokumentowana w wysokim odsetku także we wcześniejszych badaniach pacjentów po przeszczepieniach [37].

Częstość zakażeń wirusem grypy wśród chorych po przeszczepieniu płuc oceniana jest na 3 do 11%. Udokumentowano ich wpływ na rozwój BOS oraz ujawnianie się niezależnie od profilaktycznych szczepień. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami, dobre wyniki daje leczenie oseltamiwirem, jednym z inhibitorów neuraminidazy, przy czym wśród korzyści płynących z terapii tym lekiem zanotowano między innymi zapobieganie ostrym i przewlekłym odrzuceniom przeszczepu [38].

Infekcja *Aspergillus spp.* po przeszczepieniu płuc

Izolacja *Aspergillus spp.* z dróg oddechowych pacjentów po przeszczepieniu może być wynikiem kolonizacji, zapalenia tchawicy i oskrzeli, zapale-

nia płuc czy aspergilozy rozsianej. Infekcje tego typu są przyczyną wysokiej śmiertelności biorców płuc, co wiąże się z trudnościami w szybkim zdiagnozowaniu choroby, niewystarczającą efektywnością stosowanych leków przeciwgrzybiczych oraz ich interakcjami z leczeniem immunosupresyjnym [19].

Kolonizację definiuje się jako izolację *Aspergillus spp.* z dróg oddechowych bez dowodów na zajęcie oskrzeli i płuc.

Zakażenie tchawicy i oskrzeli oraz anastomoz oskrzelowych rozpoznaje się po stwierdzeniu w bronchoskopii zmian morfologicznych w oskrzelach — zaczerwienienia, owrzodzenia, martwicy lub zmian rzekomobłoniastych — z jednoczesnymi dodatnimi wynikami hodowli w kierunku *Aspergillus* [12].

Rozpoznanie zapalenia płuc spowodowanego przez *Aspergillus* ustala się na podstawie kryteriów:

- mikrobiologicznych — stwierdzony w badaniu histopatologicznym strzępek grzyba, dodatnia hodowla płwociny lub BAL, dodatni antygen *Aspergillus* w BAL-u lub co najmniej dwóch próbkach krwi, dodatnie hodowle tkankowe;
- związanych z gospodarzem — między innymi neutropenia, gorączka utrzymująca się mimo antybiotykoterapii, długotrwała terapia glikokortykosteroidami;
- klinicznych — dużych (nowe zmiany w tomografii komputerowej klatki piersiowej — objaw aureoli, półksiężyca lub jama z obszarem zagęszczeń) i małych (objawy infekcji dolnych dróg oddechowych, tarcie opłucnowe, wysięk) [39].

Aspergiloza rozsiana to udowodnione dodatnią hodowlą zakażenia co najmniej dwóch, niepozostających ze sobą w bezpośrednim kontakcie organów [12].

Częstość kolonizacji szacowana jest na 20–25% (najczęściej przez *Aspergillus fumigatus*), zapalenie tchawicy i oskrzeli występuje u około 6% pacjentów, a aspergiloza płucna u 8%. Infekcje ujawniane są najczęściej w ciągu pierwszych trzech miesięcy od zabiegu, przy czym zmiany w górnych drogach oddechowych diagnozuje się znacząco wcześniej niż zapalenie płuc [12, 19, 40, 41]. Kolonizacja nie zwiększa śmiertelności we wczesnym okresie po zabiegu, może być jednak powodem zwiększenia odsetka zgonów w okresie powyżej pięciu lat po transplantacji. Autorzy ostatniej obserwacji wysunęli hipotezę, według której antygeny grzyba kolonizującego płuca mogą być przyczyną indywidualnie nasilonej reakcji immunologicznej prowadzącej do przewlekłego odrzucenia przeszczepu i w konsekwencji zwiększenia odległej śmiertelności [41]. Aspergiloza płuc była w jednym z badań powodem 58-procentowej śmiertelności po dwóch la-

tach od przeszczepienia [41], w innym natomiast jej rozpoznanie wiązało się z czternastokrotnie wyższym ryzykiem zgonu chorego w porównaniu z pacjentami bez aspergilozy [40].

Gorączka nie należy do częstych objawów aspergilozy — jej obecność zanotowano jedynie u 15% pacjentów, przy czym znacząco częściej pojawia się w chorobie rozsianej (50%) niż w zapaleniu płuc (20%).

Najczęstszymi objawami zakażenia na zdjęciu oraz w tomografii komputerowej klatki piersiowej są ogniskowe zagęszczenia, zmiany guzkowe i jamiste [12, 42].

Porównano pacjentów po przeszczepieniu jednego płuca z chorymi po transplantacji obu płuc lub płuc i serca. W pierwszej grupie aspergilozę płuc stwierdzano po około dwukrotnie dłuższym czasie, ale była ona powodem większej śmiertelności. Wytlumaczenia tego należy szukać prawdopodobnie w charakterystycznych cechach biorców jednego płuca: starszym wieku i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc jako najczęstszej przyczynie transplantacji. Poza tym najczęstszą lokalizacją aspergilozy było u tych pacjentów płuco nieprzeszczepione, stając się w ten sposób źródłem zakażenia przeszczepu.

Pacjenci po przeszczepieniu obu płuc są natomiast bardziej predysponowani do zakażeń anastomoz oskrzelowych. Może to być związane ze znaczniejszym upośledzeniem klirensu rzęskowego i odruchu kaszlowego, a co za tym idzie — większą predyspozycją do kolonizacji dróg oddechowych i infekcji; wskazuje się też na dłuższy zabieg transplantacji jako przyczynę znaczniejszego niedokrwienia połączeń oskrzelowych [12].

Udowodniono również związek zakażenia przez *Aspergillus* z częstszym występowaniem przewlekłego odrzucania przeszczepionych płuc. W jednym z doniesień BOS diagnozowano znacznie częściej u pacjentów z aspergilozą płuc w porównaniu z chorymi, u których opisano jedynie kolonizację dróg oddechowych tym patogenem (87% v. 44%). Obie grupy różniły się też znacząco odsetkiem zgonów (78% v. 28%). W związku z powyższym autorzy badania zalecili wdrożenie terapii przeciwgrzybiczej u każdego pacjenta z rozpoznaniem epizodem przewlekłego odrzucania i dodatnimi wynikami badań na obecność *Aspergillus* w jakiegokolwiek próbkę materiału z dróg oddechowych, nawet przy braku objawów infekcji, z kontynuacją leczenia przez co najmniej trzy miesiące.

Przy ryzyku śmiertelności znacznie wyższym w porównaniu na przykład z zakażeniami bakteryjnymi, leczenie oportunistycznych infekcji grzybiczych jest bardzo trudne, a dostępne preparaty

mają wśród pacjentów poddanych immunosupresji ograniczone zastosowanie ze względu na interakcje lekowe. Wśród leków najczęściej stosowanych w zakażeniach wywołanych przez *Aspergillus spp.* znajdują się: itrakonazol, amfoterycyna B w formie liposomalnej i w aerozolu, kaspofungina oraz worikonazol, a czas leczenia uzależniony jest od stanu chorego [19]. Wprowadzenie do terapii profilaktycznej worikonazolu znacząco zmniejszyło częstość aspergilozy płuc. Profilaktyka przeciwgrzybicza zalecana jest na co najmniej trzy miesiące, dłuższa zaś powinna być u pacjentów po przeszczepieniu jednego płuca [12, 40].

Znacznie rzadziej wykrywane zakażenia grzybicze wywoływane są między innymi przez *Zygomycetes*, *Scedosporium* czy *Fusarium*; z niewielkiej liczby doniesień wynika, że są to infekcje z tendencją do rozsiewu i gorszym rokowaniem. Nie ustalono jednoznacznie, czy izolacja z dróg oddechowych biorcy płuc któregoś z tych rzadkich grzybów wymaga włączenia celowanego leczenia profilaktycznego, choć na przykład autorzy jednego z badań zalecają stosowanie profilaktyki po wyizolowaniu *Zygomycetes*, zwłaszcza, że skądinąd skuteczny lek przeciwgrzybiczy, jakim jest worikonazol, wykazuje zmniejszoną skuteczność wobec tego patogenu; lepszym wyjściem terapeutycznym wydaje się tu na przykład dostępny od 2005 roku posakonazol [43].

Infekcje a mukowiscydoza

Wśród dorosłych pacjentów z mukowiscydozą pięcioletnie przeżycie po przeszczepieniu płuc ocenia się na około 50%, co związane jest m.in. z wysokim ryzykiem infekcji. Niektóre zakażenia, specyficzne dla mukowiscydozy, odgrywają ważną rolę w zwiększeniu około- i pooperacyjnej śmiertelności, przez co stały się przeciwwskazaniami do zabiegu. Należy jednak podkreślić, że poszczególne ośrodki transplantacyjne różnią się w podejściu do tego problemu. Dlatego, oprócz infekcji powszechnie uznanych za bezwzględnie dyskwalifikujące od transplantacji (HIV, HBV, aktywna gruźlica), wymienia się wiele drobnoustrojów, zakażenia, które są uważane za przeciwwskazania względne lub zależne od ośrodka (np. *Mycobacterium avium* — *intracellulare*, *M. abscessus*, wielolekooporny *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Aspergillus fumigatus*, *Burkholderia cepacia complex*) [22]. Podejście do części zakażeń zmienia się pod wpływem badań, na przykład niektóre doniesienia wskazują, że nie ma istotnych różnic w przeżyciu pacjentów zakażonych wielolekoopornym *P. aeruginosa* w porównaniu do chorych zakażonych tym sa-

mym, ale wrażliwym na antybiotyki gatunkiem [44]. Co więcej, wrażliwość tego patogenu badana *in vitro* i *in vivo*, może się różnić [45]. Podobnie w publikacjach, zwłaszcza z lat dziewięćdziesiątych, dotyczących wpływu zakażenia przez patogen określany wówczas jako *Burkholderia cepacia* na potransplantacyjne wyniki pacjentów z mukowiscydą donoszono o gorszym rokowaniu wśród zakażonych biorców i wysokiej śmiertelności, wynoszącej w pierwszym roku po przeszczepieniu od 15 do 80%. Stało się to przyczyną traktowania tego typu infekcji jako bezwzględnego przeciwwskazania do zabiegu. Tymczasem w świetle nowszych doniesień wyróżniono kilka gatunków drobnoustrojów, będących w rzeczywistości składowymi tzw. *Burkholderia cepacia complex*. Są to między innymi *B. cenocepacia*, czy *B. multivorans* — o różnym znaczeniu rokowniczym. Udowodniono, że zakażenie przez *Burkholderia cenocepacia* wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem zgonów [46, 47], choć autorzy jednego z badań, obejmującego dużą grupę pacjentów, wskazali na powiązanie wysokiej śmiertelności z niektórymi tylko szczepami drobnoustroju, a nie całym gatunkiem. W tym samym badaniu wykazano, że infekcja *B. multivorans* nie zwiększa ryzyka zgonu po przeszczepieniu płuc [46].

Wśród chorych z mukowiscydą notuje się znacznie wyższy odsetek kolonizacji (42%) i inwazyjnej choroby (11%), wywołanej przez *Aspergillus spp.* w porównaniu z biorcami z innymi rozpoznaniem (odpowiednio 23% i 6%) [41]. Znacznie rzadziej izolowane są między innymi grzyby z rodzaju *Scedosporium*, mają jednak dużą tendencję do rozsiewu i są uważane za ważną przyczynę wystąpienia BOS.

Nie ma jednoznacznej opinii na temat bezpieczeństwa przeszczepienia płuc u pacjentów skolonizowanych przez prątki atypowe. W niektórych ośrodkach taka kolonizacja jest przeciwwskazaniem do transplantacji, istnieją jednak badania wskazujące na możliwość skutecznego opanowania potransplantacyjnych infekcji tymi patogenami. Szczególnie wysokie ryzyko wiąże się z zakażeniem gatunkami szybko rosnącymi, takimi jak *M. abscessus* [22].

Piśmiennictwo

- Valentine V.G., Bonvillain R.W., Gupta M.R. i wsp. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 528–535.
- Aguilar-Guisado M., Givaldá J., Ussetti P. i wsp. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA cohort: a multicenter prospective study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1989–1996.
- Dummer J.S., Montero C.G., Griffith B.P., Hardesty R.L., Paradis I.L., Ho M. Infections in heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1986; 41: 725–729.
- Horvath J., Dummer S., Loyd J., Walker B., Merrill W.H., Frist W.H. Infection in the transplanted and native lung after single lung transplantation. *Chest* 1993; 104: 1412–1416.
- San Juan R., Aguado J.M., Lumberras C. i wsp. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 964–971.
- Campos S., Caramori M., Teixeira R. i wsp. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 822–824.
- Gavaldà J., Román A. Infection in lung transplantation. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2007; 10: 639–650.
- Weill D., Dey G.C., Hicks R.A. i wsp. A positive donor Gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 555–558.
- Gabbay E., Williams T.J., Griffiths A.P. i wsp. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 265–271.
- Orens J.B., Boehler A., Perrot M. i wsp. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 1183–1200.
- Bonde P.N., Patel N.D., Borja M.C. i wsp. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 99–105.
- Singh N., Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 258–266.
- Gordon S.M., Avery R.K. *Aspergillosis* in lung transplantation: incidence, risk factors and prophylactic strategies. *Transpl. Infect. Dis.* 2001; 3: 161–167.
- Helmi M., Love R.B., Welter D., Cornwell R.D., Meyer K.C. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 800–808.
- Husni R.N., Gordon S.M., Longworth D.L. i wsp. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 753–755.
- Jastrzębski D., Czyżewski D., Ziara D. i wsp. Przeszczep pojedynczego płuca — roczna obserwacja wyników leczenia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 424–428.
- Ozorowski T., Ramlau R., Nowak E. Diagnostyka i leczenie zapalenia płuc u pacjenta z niedoborem odporności. *Współczesna Onkologia* 2001; 5: 17–18.
- Moreno P., Alvarez A., Algar F.J. i wsp. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 1198–1205.
- Solé A., Morant P., Salavert M., Pemán J., Morales P.; Valencia Lung Transplant Group. *Aspergillus* infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 359–365.
- Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1094–1097.
- Burton C.M., Kristensen P., Lützhøft R. i wsp. Cytomegalovirus infection in lung transplant patients: the role of prophylaxis and recipient-donor serotype matching. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006; 38: 281–289.
- Spahr J.E., Love R.B., Francois M., Radford K., Meyer K.C. Lung transplantation for cystic fibrosis: current concepts and one center's experience. *J. Cyst. Fibr.* 2007; 6: 334–350.
- Grabarczyk P., Brojer E., Nasiłowska B., Mariańska B. Użyteczność ilościowego badania techniką real-time PCR do wykrywania i monitorowania zakażenia cytomegalowirusem po przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 123: 227–231.
- Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O., Boucek M.M., Keck B.M., Hertz M.I. The registry of the ISHLT: 21st official adult lung and heart-lung transplant report. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 804–815.
- Morbini P., Arbustini E. In situ characterization of human cytomegalovirus infection of bronchiolar cells in human transplanted lung. *Virchows Arch.* 2001; 438: 558–566.
- Balthesen M., Messerle M., Reddehase M.J. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J. Virol.* 1993; 67: 5360–5366.
- Valentine V.G., Weill D., Gupta M.R. i wsp. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 875–881.
- Humar A., Kumar D., Preiksaitis J. i wsp. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1462–1468.
- Palmer S.M., Grinnan D.C., Diane Reams B. i wsp. Delay of CMV infection in high-risk CMV mismatch lung transplant recipients due to prophylaxis with oral ganciclovir. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 179–185.

30. Danziger-Isakov L.A., DelaMorena M., Hayashi R.J. i wsp. Cytomegalovirus viraemia associated with death or retransplantation in pediatric lung transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1538–1543.
31. Bhorade S.M., Lurain N.S., Jordan A. i wsp. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 1274–1282.
32. McGavin J.K., Goa K.L. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 2001; 61: 1153–1183.
33. Fishman J.A., Rubin R.H. Infection in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1741–1751.
34. Chmiel C., Speich R., Hofer M. i wsp. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 831–839.
35. Perreas K.G., McNeil K., Charman S. i wsp. Extended ganciclovir prophylaxis in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 583–587.
36. Manuel O., Kumar D., Singer L.G., Cobos I., Humar A. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 11–16.
37. Herrero J.L., Quiroga J., Sangro B. i wsp. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors and complications. *Liver Transplant.* 2004; 10: 1140–1143.
38. Ison M.G., Sharma A., Shepard J.O., Wain J.C., Ginns L.C. Outcome of influenza infection managed with oseltamivir in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 282–288.
39. Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B. i wsp. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 7–14.
40. Mattner F., Chaberny I.F., Weißbrodt H. i wsp. Surveillance of invasive mold infections in lung transplant recipients: effect of prophylaxis with itraconazole and voriconazole. *Mycoses* 2005; 48: 51–55.
41. Iversen M., Burton C.M., Vand S. i wsp. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* 2007; 26: 879–886.
42. Park Y.S., Seo J.B., Lee Y.K. i wsp. Radiological and clinical findings of pulmonary aspergillosis following solid organ transplant. *Clin. Radiol.* 2008; 63: 673–680.
43. Silveira F.P., Kwak E.J., Paterson D.L., Pilewski J.M., McCurry K.R., Husain S. Post-transplant colonization with non-aspergillus molds and risk of development of invasive fungal disease in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 850–855.
44. Aris R.M., Gilligan P.H., Neuringer I.P., Gott K.K., Rea J., Yankaskas J.R. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1699–1704.
45. Smith A.L., Fiel S.B., Mayer-Hamblett N., Ramsey B., Burns J.L. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 1495–1502.
46. Murray S., Charbeneau J., Marshall B.C., LiPuma J.J. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 363–371.
47. Boussaud V., Guillemain R., Grenet D. i wsp. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax* 2008; 63: 732–737.